

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

0p01251

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

1999年 7月21日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第206508号

出願人

Applicant(s):

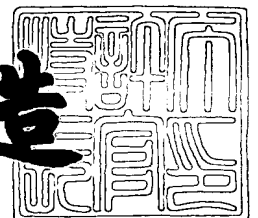
株式会社昭栄



2001年11月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3105699

【書類名】 特許願
【整理番号】 SYOU11-001
【提出日】 平成11年 7月21日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
【発明者】

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号

株式会社

昭栄内
【氏名】 西牟田 西住

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号

株式会社

昭栄内
【氏名】 西牟田 和弘

【特許出願人】

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号

【氏名又は名称】 株式会社昭栄

【代表者】 西牟田 西住

【代理人】

【識別番号】 100080159

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡辺 望稔

【電話番号】 3864-4498

【選任した代理人】

【識別番号】 100090217

【弁理士】

【氏名又は名称】 三和 晴子

【電話番号】 3864-4498

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006910

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

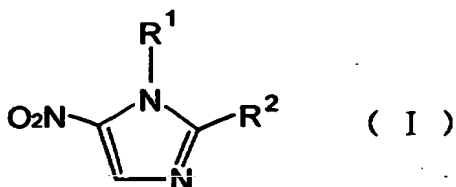
【発明の名称】 外用剤および皮膚組織改善外用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 (I)

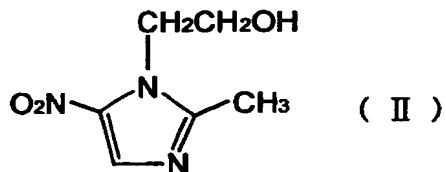
【化 1】



で示されるニトロイミダゾール系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、アトピー性皮膚炎、その関連する皮膚疾患、および／または皮膚組織改善治療用外用剤（ここで、 R^1 、 R^2 は、それぞれ独立に、直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルキルアルコール基を示し、水酸基、ベンジル基、フェニル基、シクロアルキル基、エーテル基、および／またはアミノ基を有していてもよい）。

【請求項 2】

【化 2】



で示される化学式 2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethanol すなわちメトロニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、アトピー性皮膚炎、その関連する皮膚疾患、および／または皮膚組織改善治療用外用剤。

【請求項 3】

前記有効成分の配合量が、製剤重量を基準として、0.01～20重量%である請求項 1 または請求項 2 記載のアトピー性皮膚炎、その関連する皮膚疾患、お

よび／または皮膚組織改善治療用外用剤。

【請求項 4】

製剤の pH が、2.0 から 9.0 の範囲内である請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載のアトピー性皮膚炎、その関連する皮膚疾患、および／または皮膚組織改善治療用外用剤。

【請求項 5】

請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の外用剤が軟膏剤である。

【請求項 6】

請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の外用剤がクリーム剤である。

【請求項 7】

請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の外用剤がローション剤である。

【請求項 8】

請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の外用剤が含水性のある貼付剤または含水性のない貼付剤である。

【請求項 9】

請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の外用剤がシャンプー剤、ジェル剤、リンス剤、または液剤である。

【請求項 10】

請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の外用剤が、請求項 5 ないし請求項 9 のいずれかに記載される以外の皮膚科学的に考え得ることができる皮膚疾患治療用外用剤または皮膚組織改善外用剤である。

【請求項 11】

請求項 1 または請求項 2 記載のいずれかを有効成分としてその配合量が製剤重量を基準として、1.5～20 重量%である皮膚科学的に考え得ることができる各種の皮膚疾患治療用外用剤または皮膚組織改善外用剤。

【請求項 12】

請求項 1 または請求項 2 記載のいずれかを有効成分として含有し、且つクロタミトン含有する請求項 3 ないし請求項 11 のいずれかに記載のアトピー性皮膚炎、その関連する皮膚疾患、および／または皮膚組織改善治療用外用剤。

【請求項 13】

請求項 1 または請求項 2 記載のいずれかを有効成分として含有し、且つ酸を溶解剤としてなる請求項 3 ないし請求項 12 のいずれかに記載のアトピー性皮膚炎、その関連する皮膚疾患、および／または皮膚組織改善治療用外用剤。

【請求項 14】

請求項 1 記載または請求項 2 記載の有効成分を含有し、且つ、請求項 3 から請求項 13 のいずれかに記載の製剤において、皮膚における色素沈着、肝斑、雀卵斑、または癬痕を含む皮膚改善を目的とする医薬品、医薬部外品、または化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

ヒトのアトピー性皮膚炎（皮膚炎）は、IgE 関与の I 型アレルギー反応といわれており、これまでに IgE 関与 PCA 反応を抑制する作用を有する化合物を有効成分とするアトピー性皮膚炎治療用の外用剤が、種々開発されてきている。しかしながら、実際の適用に際してはそれほど有用なものはなく、アトピー性皮膚炎治療用外用剤としては、いまだに副腎皮質ホルモンであるステロイド系の抗炎症外用剤がその主流を占めているのが現状である。

【0003】

現在、アトピー性皮膚炎及びその関連する皮膚疾患やその他の皮膚疾患にもっとも使用されているステロイド系抗炎症剤は、優れた治療効果を有するものの、長期にわたり使用すると、腎不全、糖尿病、視床下部、下垂体、副腎皮質系機能の抑制などが起こるなどの全身的副作用が発生する。また、外用剤であっても、局所的には皮膚感染症の悪化、副腎皮質ホルモンに特有な挫瘡などの皮膚症状の副作用を示すことが多く、投与期間中または、投与中止後における癬痕、肝斑、

雀卵斑等、また、投与中止後におけるリバウンドの問題も厚生省及び医学会、薬学会において社会問題として指摘されている。

この原因の特定されていない疾患に関し、症状を持つ患者とその家族は日々掻痒感や痛み、不眠等の諸症状に悩まされ、病・医院での治療の他、民間治療等に頼っているのが実状であり、各大学、病院等、治療機関もこれといった治療法は確立されていないのが現状であり、ステロイド系抗炎症外用剤に代わる、副作用のない、より有効なアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤の開発が早急に望まれていた。

【0004】

化合物メトロニダゾール (2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl) ethanol) は、1957年ローヌ・プーラン・ローラー社フランス Jacob によって合成されたニトロイミダゾール誘導体のうち本剤メトロニダゾールが強い抗トリコモナス作用を有することが Cosar 及び Julou によって発見された。1959年に Durel が初めてヒトトリコモナス症に本剤を用いてトリコモナス原虫が消失したことを報告した。また、赤痢アメーバに対しても強い抗菌力を持つ。さらに、その他の嫌気性菌に対しても経口投与および局所的投与に対しても殺菌作用を有していることが報告され、その作用機序は、このメトロニダゾールのニトロ基が微生物により還元され、これが微生物のDNAの二重鎖切断などの機能障害を起こし、分裂増殖を制御するためと考えられている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の現状を鑑み、ステロイド系抗炎症外用剤に代わる、より優れたアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤を提供することを課題とする。

その点を本発明者は検討した結果、これまでに何らアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患に検討されていなかったメトロニダゾールに、優れたアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患に治療効果があることを見出した。しかも、かかる化合物を安定に配合した外用剤は、極めて有効な治療効果を有すると

共に、これまでのステロイド系抗炎症外用剤に見られるような副作用（投与中止後のリバウンド等）が全くないことを確認し、また、試験、治療の結果、治療前より点在した皮膚組織の色素沈着、癬痕、肝斑、雀卵斑等も減少、消失する事を新発見した。

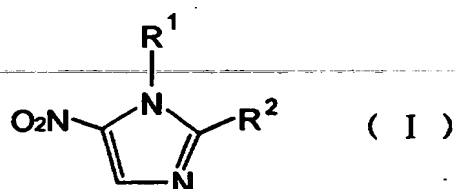
【0006】

【課題を解決するための手段】

したがって本発明は、その基本形態として次式（I）：

【0007】

【化3】



で示されるニトロイミダゾール系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、アトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤である。

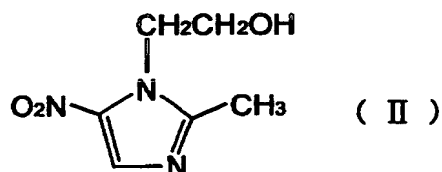
【0008】

この置換基 R¹ および R² は直鎖または分枝鎖の例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチレンなどのアルキル基など、またそれらのアルコール類などを示し、また、その他付加できる化学構造物としては例えば芳香族系のベンジル基、フェニル基など、あるいはシクロアルカン系、エーテル類、アミン等の公知の化学構造物を示す。

【0009】

なかでも、本発明の有効成分としては次式（II）：

【化4】



で示されるメトロニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤を提供する。

【0010】

また、上式 (I) および (II) で示される化合物の薬理学的に許容される塩であれば特に限定されないが、無機酸塩、有機酸塩が例示でき水酸基に保護基を有する場合も本発明に含まれる。例えば、ハロゲン化水素酸、塩酸、硝酸、リン酸などの無機酸、酢酸、プロパン酸、安息香酸などの有機酸等またはそれらの塩を挙げることができる。

【0011】

また本発明は、好ましい態様として、式 (I) の化合物またはメトロニダゾールの配合量が、製剤重量を基準として、0.01~20重量%、好ましくは1.0~10重量%、特に好ましくは1.5~5重量%であるアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療剤および皮膚組織改善外用剤を提供する。

【0012】

さらに本発明は、さらに好ましい態様として、その製剤のpHが2.0~9.0、好ましくは4.0~7.5の範囲内のあるアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤を提供する。

【0013】

この場合、本発明が提供するアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤としては、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、含水性貼付剤及び含水性のない貼付剤、シャンプー、ジェル、リンス、液剤などの皮膚科学的に考え得ることができる外用剤の形態にある。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明者は、本発明のアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤の提供に関して、その有効成分であるメトロニダゾールについて、以下の点に着目した。

化合物メトロニダゾールは毒性の弱い物質であるが、強力な殺菌作用を有して

おり、また、皮膚科学的には毒性のない物質である。すなわち、メトロニダゾールのニトロ基がアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患の原因となる原体に対して作用しヒトの皮膚を改善するものと思われる。

よって本発明はこれまで何らアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患を含め、抗アレルギー剤として検討されていなかったメトロニダゾールを、アトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤に適用する点に特徴がある。

【0015】

本発明が提供するアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤においては、化合物（I）又は（II）は、外用製剤の重量に対して、0.01～20重量%、好ましくは、1.0～10重量%、より好ましくは1.5～5重量%配合するのがよい。

この配合量は、化合物メトロニダゾールが有する治療効果に基づき、ヒトのアトピー性皮膚炎及び各種皮膚疾患の治療および皮膚組織改善を目的とし、それぞれの製剤からの放出性などを考慮し、外用製剤全重量に対して上記の量を配合することで、十分にその目的とする薬理効果が認められることにより決定される。

【0016】

本発明の外用剤にあっては、上記の量で配合される化合物（I）又は（II）が外用製剤中に安定に融解、分散、配合されるために、製剤のpHが2.0～9.0の範囲内であることが必要である。

そのために、本発明にあっては、外用製剤に使用できうるpH調整剤として例えば塩酸、クエン酸、乳酸などの酸、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリ等を配合してもよい。

製剤のpHが2.0より低い場合には、外用製剤自体が不安定化し、また、皮膚に対し、皮膚細胞を損傷するおそれがあり好ましいものではなく、また、製剤のpHが9.0より高い場合には、皮膚に対し損傷のおそれや刺激作用が発生する場合があるので好ましいものでない。

【0017】

本発明が提供する外用剤は、その具体的製剤形態としては、軟膏剤、クリーム

剤、ローション剤、含水性または水を含まない貼付剤、または、その他皮膚科学的に考え得ることができる外用製剤の形態にある、例えば、化粧水、乳液、パック、シャンプー、ジェル、リンス、液剤など水性、アルコール性、油性もしくは中性などの懸濁、融解状態の液、あるいは、ペーストなどの半固形や粉末などの固形物などである。

特に、頭部のアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患の治療には、従来または公知のクリームや軟膏などは使用し難いため、シャンプー、ジェル、リンスなどの外用剤は極めて有用である。

【0018】

〔毒性試験〕

このメトロニダゾールは従来の経口投与では副作用症例数は少ないが発疹などの過敏症、舌苔、食欲不振、悪心、胃部不快感、下痢、腹痛など消化器症状、白血球、暗赤色尿など、また、長期投与によりまれに末梢神経障害の副作用や、膣壁への投与では、ときに掻痒感、膣壁充血などの局所刺激等の副作用が報告されている（引用文献：第十三改正日本薬局方解説書）。

また、メトロニダゾールのその急性毒性は、経口投与にてマウスにて4, 300 mg/kgと報告され（引用文献：フラジール膣錠（塩野義）1998年6月改訂第2版医薬品インタビューフォーム）、亜急性毒性ではラットにメトロニダゾールを25, 50 mg/kg/日を1ヶ月経口投与し体重曲線、一般状態、血液所見、肝・腎機能、組織学的所見も対照群に比較し変化は認められなかったと報告され（引用文献：フラジール膣錠（塩野義）1998年6月改訂第2版医薬品インタビューフォーム）、また、慢性毒性ではラットにメトロニダゾールを75, 150, 300 mg/kg/日を18週間経口投与したところ、体重増加は300 mg/kg/日投与群に抑制がみられたが、血液所見では正常であり、組織所見では300 mg/kg/日投与群の雄に精子形成減少があったほかはすべて正常であったことが報告されている（引用文献：フラジール膣錠（塩野義）1998年6月改訂第2版医薬品インタビューフォーム）。

すなわち、過剰な経口投与においてもメトロニダゾールは毒性の少ない物質であることが分かり、本発明は、外用剤であり、極めて安全性が高い。

本発明の外用剤は、アトピー性皮膚炎ならびにアトピー性皮膚炎にともなうかゆみ、かぶれ等の治療に有効であり、これらに限定されず、a k m e、湿疹、汗疹、皮脂欠乏性湿疹、腋臭などの各種皮膚疾患の治療にも有効である。

【0019】

したがって、化合物（I）又は（II）を、製剤学的に汎用されている外用製剤基剤中に均一に融解、配合、分散されうる外用製剤基剤であればよい。かかる基剤としては、製剤学的に汎用されている外用基剤を用いることができ、なお限定されないが、例を挙げれば油脂、例えばオリーブ油、ヒマシ油など；ロウ類、例えば、ミツロウ、ラノリン、ホホバ油など；炭化水素、例えば、流動パラフィン、ワセリン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、スクワランなど；高級脂肪酸、~~ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸~~など；エステル類、例えば、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシルなど；高級アルコール、例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコールなど；界面活性剤、例えば、非イオン性であれば、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、プロピレングリコールモノステアリン酸エステル、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテルなど；陰イオン性であれば、セチル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸ナトリウムなど；低級アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノールなど；精製水、蒸留水、水など皮膚科学的に使用でき得る基剤等が挙げられる。

また、化合物（I）又は（II）は水に難溶性であるため、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の酸を溶解剤として融解させ、アルカリ等でpHのコントロールを行い製剤を確立する事ができ、また、高分子の分子量を持つ基剤に融解させ製剤を確立することもできる。

【0020】

この発明の外用剤においては、必要に応じて酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、クエン酸、ジブチルヒドロキシルエンなど；防腐剤、例えば、デヒドロ酢酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チモールなど；保湿剤、例えば、グリセリン、ラノリン、プロ

ピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、尿素、ヒアルロン酸ナトリウムなど；増粘剤、例えば、ポリエチレングリコール、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシプロピルセルロースなど；緩衝剤・pH調整剤、例えば、クエン酸、乳酸、塩酸、ホウ酸などの酸、また、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリ；脂質吸収剤など；例えば、カオリン、ベントナイトなどの、従来の外用剤において使用されている公知の製剤成分を添加することができる。

【0021】

本発明の外用製剤の製造に際しては、従来の製剤学的に公知の製法に準じて製造することができる。本発明の外用剤としての軟膏、クリーム剤、ローション剤の製造にあつては、製剤重量の0.01～20重量%のメトロニダゾールと、例えば、0～90重量%の炭化水素、0～90重量%の保湿剤、0～90重量%の界面活性剤、0～50重量%の増粘剤、0～80重量%の蒸留水、精製水などの水、0～2重量%の防腐剤、0～5重量%の緩衝剤またはpH調整剤、0.5～20重量%の高級脂肪酸、0～50重量%の低級アルコール、0～30重量%の高級アルコール、また目的に応じて微量の香料、着色剤等より成るものである。これらの基剤の割合はその目的に応じた外用製剤により変化することができるので、これに限定する物ではない。

本発明の外用剤は、医薬品に限定されず、医薬部外品、化粧品等も含む。

【0022】

本発明の製剤としては、化合物（I）又は（II）またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用製剤および皮膚組織改善製剤は軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、液剤等の前記載の外用剤である。

【0023】

以上のようにして供給される本発明のアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤または皮膚組織改善外用剤は、極めて安定なものであり、アトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患に対し、例えば、一日2回ないし3

回程度皮膚に適用することによって、極めて良好にそれら疾患を治療し得るものである。

本発明の外用製剤は、化合物（I）又は（II）の効果を損なわない限り、化合物（I）又は（II）に加えて他の薬効成分を含んでもよい。これらの薬効成分としては、公知のかゆみ止め、清涼成分、ビタミン剤、角質剥離剤、皮質抑制剤、抗脂漏剤、消炎剤、殺菌剤等を例示することができ、具体的には、塩酸ジフェンヒドラミン、メントール、ビタミンA、B群、C、D、E剤等、サリチル酸、エストラジオール、グリチルリチン酸、塩化ベンザルコニウム、フェノール等が挙げられる。また、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、副腎質ホルモン、抗原虫剤などの医薬品、具体的にはマレイン酸クロルフェニラミン、硫酸フラジオマイシン、クロトリマゾール、~~ケトコナゾール~~、~~アシクロビル~~、~~プロピオン酸クロベタゾール~~、トリコマイシン等の官報等記載の公知の医薬品が挙げられる。

化合物（I）又は（II）とクロタミトンを含む製剤は、メトロニダゾール単独のものより、更に速効的に鎮痒効果がある。また、クロタミトンはメトロニダゾールを溶解させることができ、その外用製剤はメトロニダゾール単独のものより安定である。

【0024】

【実施例】

以下に試験例、ならびに実施例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【0025】

実施例 1：外用軟膏剤

処方：

メトロニダゾール	2 g
T w e e n 80	1 g
プロピレングリコール	28 g
白色ワセリン	69 g

製造方法：白色ワセリンを加温攪拌しながら T w e e n 80、プロピレングリ

コール、メトロニダゾールの混合物を添加する。これを連続攪拌しながら加温分散させる。次に攪拌しながらゆっくりと約 25℃ の温度に冷却させ適当な容器に採取する。

【0026】

実施例 2：外用軟膏剤

処方：

メトロニダゾール	2 g
プロピレングリコール	5 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール	4 g
流動パラフィン	10 g
白色ワセリン	60 g

蒸留水

全量が 100 g となる量

製造方法：蒸留水、プロピレングリコール、メトロニダゾールを攪拌しながら加温分散させ約 70℃ の温度に調整し、これにモノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、流動パラフィン、白色ワセリンの約 70℃ に融解調整したものをゆっくり添加する。これを連続的に攪拌しながらゆっくりと約 25℃ の温度に冷却させ、適当な容器に採取する。

【0027】

実施例 3：外用クリーム剤

処方：

メトロニダゾール	2 g
ステアリン酸	5 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル (12 E. O.)	0.5 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル (20 E. O.)	0.5 g
セタノール	5 g
オクタン酸セチル	5 g
流動パラフィン	5 g
ミツロウ	1 g
グリセリン	5 g

1, 3-ブチレングリコール	5 g
トリエタノールアミン	5 g
塩酸	2.7 g
蒸留水	全量 100 g とする量

製造方法：ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル（20 E. O.）、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル（12 E. O.）、ステアリン酸、セタノール、オクタン酸セチル、流動パラフィン、ミツロウの約 70～75℃の温度に融解した溶液を攪拌しながら、蒸留水、グリセリン、1, 3-ブチレングリコールおよびトリエタノールアミンの溶解した溶液を約 70℃の温度に保ちゆっくり添加する。次いで蒸留水、メトロニダゾールおよび塩酸の溶解した溶液を約 70℃に加温しゆっくり添加する。生じた乳化液を連続攪拌しながら約 25℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0028】

実施例 4：外用クリーム剤

処方：

メトロニダゾール	1.8 g
ステアリン酸	2 g
モノステアリン酸グリコール	12 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール	3 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル（12 E. O.）	1 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル（20 E. O.）	1 g
セタノール	2 g
流動パラフィン	5 g
オクタン酸セチル	5 g
パラオキシ安息香酸エステル	0.3 g
シリコン	1 g
ミツロウ	1.5 g
1, 3-ブチレングリコール	7 g
グリセリン	5 g

水酸化ナトリウム

適量

塩酸

適量

蒸留水

全量が 1 0 0 g になる量

製造方法：蒸留水、1，3-ブチレングリコールおよびグリセリンの溶解物に、メトロニダゾールを添加し、塩酸をメトロニダゾールが完全に融解するまで添加する。この液を約 7 0℃ に加温し、水酸化ナトリウムで pH 6. 9 にする。これを油相であるステアリン酸、モノステアリン酸グリコール、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル（1 2 E. O. ）、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル（2 0 E. O. ）セタノール、流動パラフィン、オクタン酸セチル、シリコン、パラオキシ安息香酸エステル、ミツロウの約 7 0 ~ 7 5℃ の温度に調整、融解した液に攪拌しながらゆっくり添加する。生じた乳化液を連続攪拌しながら約 2 5℃ の温度に冷却し、生じたクリームを適当な容器に採取する。

【 0 0 2 9 】

実施例 5：外用クリーム剤

処方：

メトロニダゾール	1. 8 g
n-オクタデシルアルコール	5 g
ステアリン酸	5 g
トリエタノールアミン	5 g
流動パラフィン	1 0 g
エデト酸二ナトリウム	0. 2 5 g
グリセリン	1 0 g
チモール	0. 2 5 g
塩酸	適量
蒸留水	全量で 1 0 0 g になる量

製造方法：n-オクタデシルアルコール、ステアリン酸、流動パラフィンの混合物を攪拌しながら加温融解し約 7 0℃ の温度に保ち、次にメトロニダゾールを添加し、蒸留水、グリセリン、トリエタノールアミンの溶解混合物を約 7 0℃ の温

度に保ち攪拌しながらゆっくり添加する。次いでエデト酸二ナトリウム、チモールを添加する。生じた乳化物を塩酸で pH 6.8 に調整した後、連続的に攪拌しながら約 25℃ の温度まで冷却し、適当な容器に採取する。

【0030】

実施例 6：外用ローション剤

処方：

メトロニダゾール	2 g
ステアリン酸	4 g
セタノール	1 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル (20 E. O.)	1 g
トリエタノールアミン	0.2 g
グリセリン	5 g
イソプロパノール	10 g

蒸留水 全量で 100 g となる量

製造方法：セタノール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル (20 E. O.)、ステアリン酸、メトロニダゾールを攪拌しながら加温融解し、トリエタノールアミン、蒸留水、グリセリンの混合融解物を添加する。次に 40℃ の温度に冷却し、イソプロパノールを添加し、連続的に攪拌しながら約 25℃ の温度まで急冷する。冷却後、適当な容器に採取する。

【0031】

実施例 7：外用ローション剤

処方：

メトロニダゾール	1.8 g
n-オルタデシルアルコール	1 g
セタノール	1 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル (12 E. O.)	1 g
1,3-ブチレングリコール	10 g
Tween 80	1 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 g

イソプロパノール

10 g

蒸留水

全量で 100 g となる量

製造方法：1, 3-ブチレングリコール、蒸留水の溶解混合物を約 70℃ の温度に調整し、連続的に攪拌しながら、これに n-オクタデシルアルコール、セタノール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル (12 E. O.) の加温融解物約 70℃ に調整した物をゆっくり添加する。次いで攪拌しながらメトロニダゾール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、Tween 80 を加温混合した物を添加させる。約 40℃ の温度に冷却後、イソプロパノールをゆっくり添加し、攪拌しながら約 25℃ の温度に冷却し、適当な容器に採取する。

【0032】

実施例 8：含水性貼付剤

処方：

メトロニダゾール	2 g
カオリン	5 g
流動パラフィン	10 g
グリセリン	15 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5 g
クロタミトン	1.5 g
酸化亜鉛	2 g
Tween 80	1 g
ゼラチン	5 g
ポリアクリル酸ナトリウム	5 g

蒸留水

全量で 100 g となる量

製造方法：蒸留水、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチンの加温融解したものを添加し、これを酸化亜鉛、ポリアクリル酸ナトリウム、流動パラフィンを攪拌、分散させたものに攪拌しながら添加する。これに攪拌しながらカオリンを添加する。また、メトロニダゾール、クロタミトン、グリセリン、Tween 80 を攪拌、加温混合し、約 60℃ の温度に調整したものを攪拌加温しながら添加する。この得られた膏体を不織布に 1 m² 当たり 1000 g で展延し、

10cm×14cmの大きさに裁断する（膏体14gあたりメトロニダゾール280mg含有）。

【0033】

実施例9：含水性貼付剤

処方：

メトロニダゾール	2 g
モノオレイン酸ソルビタン	0.5 g
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	0.5 g
ヒマシ油	1 g
クロタミトン	1 g
ゼラチン	1 g
カオリン	12 g
メタリン酸ナトリウム	0.15 g
1,3-ブチレングリコール	5 g
アクリル酸デンプン300	1 g
ポリアクリル酸ナトリウム	5 g
メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー	3 g
D-ソルビトール液（70%）	50 g
酒石酸	1.5 g
酸化チタン	1 g
水酸化アルミナマグネシウム	0.25 g
ジブチルヒドロキシトルエン	0.2 g
蒸留水	全量で100gとなる量

製造方法：蒸留水、ソルビトール液を混合融解し、連続的に攪拌しながら酸化チタンを添加し、次いでカオリン、D-ソルビトール液を添加する。これにメタリン酸ナトリウム、蒸留水の溶解物を添加し、次いでゼラチン、蒸留水の溶解物を添加し、さらにメタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマーを添加する。これにポリアクリル酸ナトリウム、アクリル酸デンプン300、水酸化アルミナマグネシウム、1,3-ブチレングリコール、ヒマシ油の混合溶解物とモノオレ

イン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンを添加し、メトロニダゾール、クロタミトン、ジブチルヒドロキシトルエンの加温混合物を添加する。最後にソルビトール液と酒石酸の60℃の温度に調整した混合物を攪拌しながら添加する。この得られた膏体を不織布に1m² 当たり1000gで展延し、10cm×14cmの大きさに裁断する（膏体14gあたりメトロニダゾール280mg含有）。

【0034】

実施例10：水を含まない貼付剤（プラスター剤）

処方：

メトロニダゾール	2 g
流動パラフィン	8 g
ジブチルヒドロキシトルエン	0.2 g
クロタミトン	1 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール	2 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル（20E. O.）	1.8 g
メタアクリル酸・アクリル酸n-コポリマー	5 g
ミリスチルアルコール	8 g
天然ゴム	20 g
合成ゴムSBR	37 g
ポリブデン	15 g

製造方法：メトロニダゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、クロタミトンを攪拌しながら加温混合させ、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル（20E. O.）、ミリスチルアルコールを加えて加温混合する。これを天然ゴムラテックス、メタアクリル酸・アクリル酸n-コポリマー、SBR合成ラテックスの加温融解した混合物に連続的に攪拌しながら添加する。また、これに流動パラフィン及びポリブデンを連続的に攪拌しながら添加する。この得られた膏体を不織布または織布に1m² 当たり100gで展延し、10cm×14cmの大きさに裁断する（膏体1.4gあたりメトロニダゾール28mg含有）。

【 0 0 3 5 】

試験例 1 : 安定性試験

上記実施例 1 で製造した外用軟膏剤と実施例 4 で製造した外用クリーム剤を、それぞれ室温及び 4 0 ℃ の温度に保存し、その外観、p H、含有量並びに粘度の変化を 6 ヶ月にわたり観察した。

その結果を下記表 1 に表す。

【 0 0 3 6 】

表 1

	温 度	放置期間	外観	p H	含有量	粘度
軟 膏 剤	室 温	6 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	4 0 ℃	6 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室 温	6 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	4 0 ℃	6 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ク リ ム 剤	室 温	6 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	4 0 ℃	6 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

【 0 0 3 7 】

その結果、本発明の外用剤は、外観、p H に変化はなく、含有量及び粘度にも大きな変化は認められなかった。

したがって、本発明が提供する外用剤は、製剤学的に安定なものであることが判明する。

【 0 0 3 8 】

試験例 2 : 臨床試験例

上記実施例 1 で製造された軟膏剤を実際のアトピー性皮膚炎症患者に適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者A：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢1歳の小児（男児）

対象患者B：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢2歳の小児（男児）

対象患者C：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢40歳の女性

対象患者D：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢60歳の女性

対象患者E：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢27歳の男性

【0039】

方法

対象患者A及びBへは、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、一日2回実施例1で製造した外用軟膏剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

また、対象患者C、DおよびEはアトピー性皮膚炎症の激しい下腿部から踝部までの患部に、一日2回実施例1で製造した外用軟膏剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

【0040】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行った。また、4週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

【0041】

なお、評価のスコアは以下のとおりである。

5：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、掻痒感が非常にあり、無意識のうちに皮膚表面を掻いてしまい、それによる傷の存在も見られる。

4：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、掻痒感があるが、評価5ほどのことはない。

3：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認でき、掻痒感が気になる程度。

2：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。

1：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、掻痒感もなく、正常な皮膚状態である。

その結果を下記表2にまとめた。

【0042】

表 2

患者	開始時	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	総合評価
A	5	5	3	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
B	5	4	3	2	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
C	5	5	4	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
D	5	5	4	3	2	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
E	3	3	1	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常

【0043】

以上のように、本発明の外用軟膏剤は、アトピー性皮膚炎の治療に際し、塗布開始後 3～7 日で皮膚炎症状の改善が見られ、3～4 週間後には正常皮膚と変わらない状態になった。

また、臨床試験の結果、ステロイド剤などの副腎質ホルモンを使用していた患者の皮膚状態にみられる肝斑、雀卵斑などの色素沈着、癬痕などが本発明による外用剤を使用したことにより、減少または消失したことを新発見した。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるようなりバウンド等は認められなかった。

【0044】

試験例 3：臨床試験例

上記実施例 4 で製造されたクリーム剤を実際のアトピー性皮膚炎症患者に適用して、その治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者 F：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 2 歳の小児（男児）

対象患者 G：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 8 歳の小児（男児）

対象患者 H：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 50 歳の女性

対象患者 I：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 40 歳の女性

対象患者 J：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 27 歳の男性

【0045】

方法

対象患者 F 及び G へは、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、一日 2 回実施例 4 で製造した外用クリーム剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

また、対象患者 H、I 及び J はアトピー性皮膚炎症の激しい下腿部から踝部までの患者に、一日 2 回実施例 4 で製造した外用クリーム剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

【0046】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3 日後、1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後にスコア化し評価を行った。また、4 週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

【0047】

なお、評価のスコアは以下のとおりである。

5：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、掻痒感が非常にあり、無意識のうちに皮膚表面を掻いてしまい、それによる傷の存在も見られる。

4：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、掻痒感がある。

3：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認でき、掻痒感が気になる程度。

2：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な

皮膚と変わらない程度。

1：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、掻痒感もなく、正常な皮膚状態である。

その結果を下記表3にまとめた。

【0048】

表3

患者	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
F	5	4	2	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
G	5	4	3	2	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
H	5	5	3	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
I	3	2	2	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
J	3	2	1	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常

【0049】

以上のように、本発明の外用クリーム剤は、アトピー性皮膚炎の治療に際し、塗布開始後3～7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3から4週間後には正常皮膚と変わらない状態になった。患者Bについては長期間ステロイド剤を使用していたためその副作用で皮膚がケロイド状になってはいるが、アトピー性皮膚炎は完治している。

また、臨床試験の結果、ステロイド剤などの副腎質ホルモンを使用していた患者の皮膚状態にみられる肝斑、雀卵斑などの色素沈着、癬痕などが本発明による外用剤を使用したことにより、減少または消失したことを新発見した。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

【0050】

【発明の効果】

以上記載のとおり、本発明の外用剤は、ステロイド系外用剤に代わるアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患の治療に極めて有意な外用剤であり、ステロイド系外用剤に見られるような副作用（リバウンド等）の懸念もなく、治療効果もステロイド剤と何ら隔たりなく、本邦に於ける初めてのアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤であり、製剤学的に極めて良好なものであり、その医学的、皮膚科学的な貢献は多大な物である。

【0051】

本発明者は、ニトロイミダゾール系化合物の発明者に対し敬意を表すとともに敬服する次第である。

今後の課題としてこのニトロイミダゾール系化合物を応用して考査すれば、今なお他の各種の疾患で苦しんでいる各症状を持つ患者の苦痛、不安、例えば難病であるガン、エイズ等、その他多くの原因の特定されている疾患または原因不明の疾患の治療に応用でき得るものと考えられ、また、眼科領域の治療なども、医師、薬学者、科学者、研究者のご検討により他のあらゆる投与経路やニトロイミダゾール系化合物を研究、開発され一日も早くそれら疾病の治療薬としての効果を見いだしていただき、治療効果を上げられることを熟望する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】ステロイド系外用剤に見られるような副作用（リバウンド等）の懸念もなく、治療効果の高いアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患治療用外用剤を提供する。

【解決手段】メトロニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、アトピー性皮膚炎、その関連する皮膚疾患、および／または皮膚組織改善治療用外用剤。

【選択図】なし

【書類名】 手続補正書
【提出日】 平成11年 8月24日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】

【出願番号】 平成11年特許願第206508号
【補正をする者】

【識別番号】 599101829
【氏名又は名称】 株式会社昭栄
【代理人】

【識別番号】 100080159

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡辺 望稔

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許願
【補正対象項目名】 発明者
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

株

式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 西住

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

株

式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 和弘

【手続補正 2】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 特許出願人

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【特許出願人】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

【氏名又は名称】 株式会社昭栄

【代表者】 西牟田 西住

【手続補正 3】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 提出物件の目録

【補正方法】 追加

【補正の内容】

【提出物件の目録】

【包括委任状番号】 9908926

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [599101829]

1. 変更年月日 1999年 7月21日

[変更理由] 新規登録

住 所 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

氏 名 株式会社昭栄